

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-302576

(43)Date of publication of application : 31.10.2001

(51)Int.Cl.

C07C 37/88
A01N 25/18
A01N 25/30
A01N 31/08
C07B 63/00
C07C 39/28
C07C 41/46
C07C 43/23
C07C 45/86
C07C 49/825
C09K 3/00
// A61L 9/12
C07D209/08

(21)Application number : 2000-118551

(71)Applicant : RIKOGAKU SHINKOKAI

(22)Date of filing : 14.04.2000

(72)Inventor : OHASHI YUJI
IIIMURA NAOKO
HIRATA HIROTAKA

(54) METHOD FOR ADJUSTING EVAPORATION RATE OF AROMATIC COMPOUND BY UTILIZATION OF CRYSTALLIZATION CHARACTERISTIC WITH SURFACTANT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for simply controlling the evaporation of a fragrant, a medicine or the like at low cost to impart a controlled release property.

SOLUTION: This method for adjusting the evaporation rate of the aromatic compound, comprising the formation of the crystals of the molecular complex of the aromatic compound with a surfactant.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-302576
(P2001-302576A)

(43) 公開日 平成13年10月31日 (2001. 10. 31)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード [*] (参考)
C 0 7 C 37/88		C 0 7 C 37/88	4 C 0 0 2
A 0 1 N 25/18	1 0 1	A 0 1 N 25/18	1 0 1 4 C 2 0 4
	1 0 2		1 0 2 Z 4 H 0 0 6
25/30		25/30	4 H 0 1 1
31/08		31/08	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 18 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-118551(P2000-118551)

(22) 出願日 平成12年4月14日 (2000. 4. 14)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成11年11月15日
社団法人日本化学会発行の「BULLETIN OF
THE CHEMICAL SOCIETY OF J
APAN V o l . 72, N o . 11」に発表

(71) 出願人 899000013

財団法人 理工学振興会
東京都目黒区大岡山2-12-1

(72) 発明者 大橋 裕二

東京都目黒区大岡山2-12-1 東京工業
大学内

(72) 発明者 飯村 菜穂子

新潟県新潟市上新栄町5-13-2 新潟薬
科大学内

(74) 代理人 100077517

弁理士 石田 敬 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 界面活性剤との結晶化を利用した芳香族化合物の気化速度を調節する方法

(57) 【要約】

【課題】 簡便かつ安価に芳香剤や医薬等の気化を抑えて徐放性を付与する方法等を提供すること。

【解決手段】 芳香族化合物の気化速度を調節する方法であって、界面活性剤と前記芳香族化合物との分子錯体の結晶を形成することを含む方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 界面活性剤と芳香族化合物との分子錯体の結晶を形成することにより芳香族化合物の気化速度を抑制する方法。

【請求項2】 前記界面活性剤が、イオン性の基と、該基に結合した少なくとも1の炭素数8以上の直鎖アルキル基と、からなるイオン性界面活性剤であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記界面活性剤のアルキル基の鎖の長さにより気化速度を調節することの特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項4】 前記イオン性界面活性剤が、第四級アンモニウム塩、脂肪族アミン塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルキノリニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、脂肪酸塩、高級アルコール硫酸エステル塩、液体脂肪油硫酸エステル塩、脂肪族アミン及び脂肪族アミドの硫酸塩、脂肪アルコールリン酸エステル塩、二塩基性脂肪酸エステルのスルホン酸塩、脂肪酸アミドスルホン酸塩、及びアルキルアリアルスルホン酸塩からなる群から選択されることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】 前記芳香族化合物が香料である請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】 前記芳香族化合物が殺生物剤である請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項7】 前記芳香族化合物が医薬である請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項8】 少なくとも1の炭素数8以上のアルキル基及び該アルキル基に結合したイオン性の基からなるイオン性界面活性剤と、揮発性芳香族化合物と、からなる分子錯体結晶。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、界面活性剤と芳香族化合物との分子錯体結晶、及び該結晶を形成することにより芳香族化合物の気化速度を調節する方法に関する。かかる結晶及び方法を用いることにより、揮発性芳香族化合物の気化速度を安価かつ容易に調節することができ、医薬、農業、殺虫剤、駆虫剤、殺菌剤、消毒剤、化粧品等の薬品類又は香料等を安定に保存し又はそれらに徐放性を持たせることができる。

【0002】

【従来の技術】一般に、据え置き型の芳香剤や殺虫剤は、その気化速度を制御するため、香料又は殺菌・殺虫成分を液体等に溶解したものを開放型の容器に入れ、又は開口部を活性成分の気化を抑えることができるような形状等にした容器内に入れて室内等に設置し、徐々にそれら活性成分が気化して大気中に活性成分の気体が放出されるようにすることにより、その長期の持続性・徐放性が維持されている。

【0003】また、芳香剤や殺虫剤の気化又は徐放性を制御する別の方法としては、他の固体物質に活性成分を溶解した液体を含浸させたり、活性成分自体を他の化合物と反応させたり、又は包接化合物を形成する等の方法がある。一方、医薬又は化粧品の分野においても、例えば皮膚に塗布する外用剤又は化粧品等においては、一回の塗布で長時間その効果が持続できるような徐放作用を発揮する薬剤が必要とされており、この目的のために、多孔性フィルムやヒドロゲルが用いられている。更に、例えば吸入剤においても、簡便かつ長期間の連続投与等を目的として、徐放作用を有する薬剤が要求されている。

【0004】しかしながら、上述のいずれの場合であっても、気化を抑制し又は徐放作用を付与するために、当該徐放作用が要求される特定の活性化合物に特有の化合物や装置等が要求され、そのため、製造に手間がかかり、またコストも高くなるという欠点があった。また、その気化・徐放作用の程度を調節することが難しいという欠点があった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】したがって、本発明の目的は、簡便かつ安価に香料や殺虫剤、医薬等の化合物の気化を抑制し、又は徐放性を付与することができ、かつ簡単にその気化・徐放作用の調節をすることができる方法を開発することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、このような問題を解決すべく、鋭意研究を重ねた結果、界面活性剤と芳香族化合物との間で形成された分子錯体結晶が、前記芳香族化合物の気化を抑え又は徐放性を与え、またその気化速度を容易に調節できることを見だし、これに基づき本発明を完成させた。

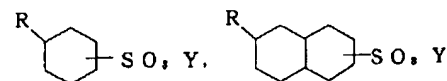
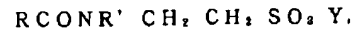
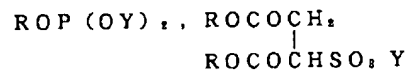
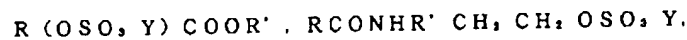
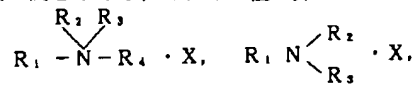
【0007】本発明者らは、以前に、界面活性剤が種々の芳香族化合物との分子錯体として結晶を形成し得ることを明らかにし、X線結晶解析によりこの分子錯体結晶の立体構造解析に成功している(Bull. Chem. Soc. Jap., 71, 2109-2118(1998))。本願発明は、この形成された分子錯体結晶が、芳香族化合物の揮発性を制御することができるという知見に基づくものである。

【0008】したがって、本発明は、界面活性剤と前記芳香族化合物との間で形成された分子錯体結晶、並びに界面活性剤と前記芳香族化合物との間で分子錯体結晶を形成することにより芳香族化合物の気化速度を調節する方法に関する。なお、「結晶」とは、一般に認識されているように、空間的に周期的な原子配列をもった固体物質であって空間格子構造をとるものをいい、ミセルとは異なり、また懸濁液又はエマルション等とも異なる。また、「分子錯体結晶」とは、分子錯体の結晶をいい、一定の組成比の界面活性剤と芳香族化合物とで形成されている結晶をいう。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明による分子錯体結晶及び方法には、界面活性剤及び芳香族化合物が用いられる。界面活性剤は、本発明の目的に従って芳香族化合物と分子錯体結晶を形成することができるものであれば特に限定されず、一般に市販されているものを用いることができるが、目的に応じて、例えば、医薬として用いる場合には、生理的に許容される界面活性剤であることが必要である。また、界面活性剤は、以下に記載の構造解析の結果から、イオン性の基を有するイオン性界面活性剤であることが好ましい。イオン性界面活性剤は、アニオン性でも、カチオン性でも、両性イオン性であってもよい。

【0010】界面活性剤の例としては、カチオン性の界*



(式中、R、R'、R¹、R²、R³、及びR⁴は各々独立して、水素又は任意に置換されたアルキル基であり、Xはハロゲン、例えば塩素又は臭素であり、Yはアルカリ金属、例えばナトリウム又はカリウムである)が好ましい。

【0013】特に好ましい界面活性剤の種類は、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、脂肪酸モノカルボン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、スルホコハク酸ジアルキルエステル、硫酸アルキル塩、硫酸アルキルポリオキシエチレン塩、リン酸アルキル塩である。

【0014】また、上述のアルキル基について、以下に記載の実験による構造解析の結果から、分子錯体結晶のパッキング、結晶内の空間の形成、及び芳香族化合物との相互作用等の観点から、界面活性剤は、少なくとも1の炭素数8以上の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基又は該アルキル基の1若しくは複数箇所に疎水性基による置換を加えたものを有することが好ましい。好ましくは、界面活性剤は、前記イオン性の基に結合した少なくとも1

*面活性剤として、第四級アンモニウム塩、脂肪族アミン塩、及びアルキルピリジニウム塩、アルキルキノリニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩等、アニオン性界面活性剤として、脂肪酸塩、高級アルコール硫酸エステル塩、液体脂肪油硫酸エステル塩、脂肪族アミン及び脂肪族アミドの硫酸塩、脂肪アルコールリン酸エステル塩、二塩基性脂肪酸エステルのスルホン酸塩、脂肪酸アミドスルホン酸塩、及びアルキルアールスルホン酸塩等がある。

【0011】具体的には、次の界面活性剤：

【0012】

【化1】

の炭素数8以上の直鎖アルキル基を有する。特に、アルキル基は、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、又はイコシル基等である。好ましいアルキル基の炭素数は、8~30、より好ましくは8~20、最も好ましくは10~16である。

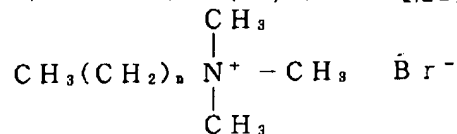
【0015】しかしながら、以下に記載の実験から明らかのように、このアルキル鎖の炭素数が大きくなるほど結晶内で結合が強固になる。よって芳香族化合物はより安定になり、その気化速度が減少する。したがって、所定の芳香族化合物について要求される気化又は徐放性により、このアルキル基の炭素数を自由に決定することができる。また、これにより所望の気化速度・徐放性を得ることができる。

【0016】特に好ましい界面活性剤は、デシルトリメチルアンモニウム、ドデシルトリメチルアンモニウム、テトラデシルトリメチルアンモニウム、又はヘキサデシルトリメチルアンモニウムのハロゲン化物である。界面活性剤と結晶を形成する芳香族化合物は、香料であって

も殺生物剤であっても医薬であってもよく、その気化速度の制御、すなわち徐放性、保存性等が要求されるものであって、界面活性剤との分子錯体として結晶を形成することができる化合物であれば、特に限定されない。ここで、殺生物剤は、殺虫剤、殺ダニ剤、殺菌剤、殺真菌剤、駆虫剤、消毒剤等を含み、特に有害な生物を排除し又は殺すために用いられる。

【0017】しかしながら、以下に記載の実験による構造解析の結果から、分子錯体結晶のパッキング、界面活性剤との相互作用、及び占有空間等を考慮して、芳香族化合物は、全部で3つ以内の炭素環又は複素環を有する芳香族化合物が好ましい。好ましくは、これらの環はほぼ直線上に並ぶ。好ましくは、芳香族化合物の分子量は、78~300、より好ましくは78~200、最も好ましくは78~150である。好ましくは、芳香族化合物の炭素数は、6~30、より好ましくは6~20、最も好ましくは6~10である。

【0018】具体的な例を挙げると、芳香族化合物は、
o-ヨードフェノール、m-ヨードフェノール、p-ヨードフェノール、p-クレゾール、m-シアノフェノール、o-ヒドロキシ安息香酸、m-ヒドロキシ安息香酸、p-ヒドロキシ安息香酸、o-トルイル酸、m-トルイル酸、p-トルイル酸、o-フタル酸、m-フタル酸、p-フタル酸、ヒドロキノン、1, 4-ジメトキシベンゼン、p-ベンゾキノン、1, 4-シクロヘキサジオール、ナフタレン、1-ナフトール、2-ナフトール、インドール、7-ヒドロキシクマリン、クマリン、2-アミノピリジン、3-アミノピリジン、4-アミノピリジン、2-ヒドロキシピリジン、3-ヒドロキシピリジン、4-ヒドロキシピリジン、3-シアノトルピリジン、4-シアノシピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2-フェニルピリジン、3-フェニルピリジン、4-フェニルピリジン、2, 2'-ビピリジン、2, 4 *



n=15 ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド
n=13 テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド
n=11 ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド
n=9 デシルトリメチルアンモニウムブロミド

を用いた。

<実施例1>界面活性剤と医薬化合物との結晶

1. 材料

医薬として用いられる芳香族化合物として、フロプロピオン（鎮痛剤）（IGMA）及び4-クロロ-m-クレゾール（殺菌剤）（東京化成）：

【0023】

*-ビピリジン、4, 4'-ビピリジン、アントラセン、アクリジン、フェナントレン、ベンゾ[h]キノリン、ベンゾ[f]キノリン、1, 1'-ビフェニル-4-オール、ジベンジル、ビフェニル、カルバゾールジベンゾフラン、及びジフェニルアミン、特に、医薬としてフロプロピオン及び4-クロロ-m-クレゾール、香料としてグアヤコール、2-メチルインドール及びスカトールからなる群から選択される。

【0019】本発明による分子錯体結晶は、慣用の結晶化法で製造することができ、例えば、界面活性剤及び芳香族化合物を適切なモル比で適切な溶媒に溶解し、適当な温度で放置することにより沈殿させ、これを単離することにより簡単に製造することができる。また、本発明による分子錯体結晶は、界面活性剤及び芳香族化合物によっては、単にこれらの固体を乳鉢等の中で混合するだけで作り出すことができる。これは、生成物をX線結晶解析することによって、それが分子錯体の結晶であることが確認されている。

【0020】本発明の方法及び結晶は、安価でかつ極めて一般的な界面活性剤を用いて、芳香族化合物の気化を制御することができる。従って、医薬、殺虫剤、駆虫剤、殺菌剤、消毒剤、又は芳香剤のような試剤又は薬剤を保存し、又はそれらに徐放作用を付与するために用いることができる。

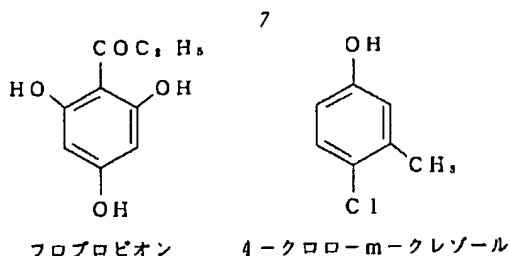
【0021】

【実施例】以下の実験において、界面活性剤として、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド（CTAB；和光）、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド（MTAB；和光）、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミド（LTAB；東京化成）、及びデシルトリメチルアンモニウムブロミド（DTAB；東京化成）：

【0022】

【化2】

【化3】



を用いた。これらは慣用の方法により再結晶化したものを分子錯体結晶化に用いた。CTAB及びMTABを各々メタノール-アセトン溶液から結晶化し、次に水から再結晶化し、これを以下の分子錯体結晶化に用いた。

【0024】2. 分子錯体結晶の調製

CTAB又はMTABを含むメタノール溶液に、各々等モル量の4-クロロ-m-クレゾール又はフロプロピオンを加え、湯煎で暖めて均一溶液にした後、冷所に約一週間放置して、形成された沈殿物を単離して2つの分子錯体結晶1-I及び1-IIを得た。

【0025】通常の可溶化法を用いて、CTABを含む水溶液に等モル量のフロプロピオンを添加し均一溶液を得るまで可溶化を行った後、冷所に約1週間放置し、形成された沈殿物を単離して、1つの分子錯体結晶1-I

8

IIを得た。得られた分子錯体結晶は、これらを十分に乾燥させた後、メタノール溶液に溶解し、紫外可視分光光度計(UV160A、Shimadzu)を用いて吸収波長を測定し、この値を、単体の吸収波長と比較することにより分子錯体の形成を確認した。

【0026】結晶1-I、1-II、及び1-IIIはいずれも無色板状結晶であった。

3. 分子錯体結晶のX線構造解析

結晶1-I、1-II、及び1-IIIについてX線結晶解析を行った。結晶は、窒素吹付型冷却装置を用いて-50℃に冷却した上でCCD回折装置(SMART-CCD; Siemens)又は四軸型自動回折装置(ARC-5R; Rigaku)を用い、MoK α 又はCuK α の単色化したX線を用いた。吸収補正にSADABS又はpsiscanを用い、プログラムSIR-92[111]を用いて直接法により位相を決定し、最小自乗法プログラムSHELXL-97[109]により精密化した。それぞれの実験条件及び結晶学的データを以下の表1に示す。

【0027】

【表1】

表1 結晶学的データと測定条件

	(I-I)	(I-II)	(I-III)
化学式	$C_{19}H_{42}NBr$ /0.5C ₇ H ₇ OC1	$2C_{17}H_{38}NBr$ /C ₈ H ₁₀ O ₄	$2C_{10}H_{42}NBr$ /2C ₉ H ₁₀ O ₄ /3H ₂ O
分子量	435.73	854.96	1147.28
温度/K	223	223	223
波長/Å	0.71069	0.71069	1.54180
回折計	SMART-CCD	SMART-CCD	AFC-5R
放射線	MoK α	MoK α	CuK α
晶系	monoclinic	monoclinic	triclinic
空間群	P21	P21/m	P1
a/Å	5.5232(1)	11.6511(6)	9.747(2)
b/Å	7.3944(1)	7.3421(4)	40.114(16)
c/Å	33.3594(3)	28.8002(14)	9.214(2)
α /°	90	90	93.80(3)
β /°	95.058(1)	99.491(1)	117.869(17)
γ /°	90	90	90.41(3)
Z	2	2	2
体積/Å ³	1357.12(2)	2429.9(2)	3174.8(16)
D _{calc} /g cm ⁻³	1.066	1.168	1.200
結晶の寸法/mm ³	0.28x0.25x0.04	0.30x0.25x0.08	0.40x0.35x0.07
吸収補正	SADABS	SADABS	psi-scan (0.8374<T<1.000)
2 θ max/°	55	55	135
μ /mm ⁻¹	1.571	1.705	2.041
F(000)	470	920	1236
hの範囲	-7→7	-14→15	0→11
kの範囲	-9→9	-8→9	-48→48
lの範囲	-43→43	-37→37	-11→9
反射数	Total	18276	17606
	Unique	6223	6006
精密化パラメータの数	268	302	624
R(int)	0.056	0.042	0.030
R(I > 2 σ)	0.068	0.042	0.060
wR(F ²)	0.179	0.123	0.170
適合度(F ²)	1.003	0.971	1.035
荷重パラメータ	a	0.1355	0.0783
	b	0	0
$\delta\rho$ /e Å ⁻³	+1.66, -0.84*	+0.40, -0.49	+0.80, -0.67

*これらのピークはBrから1.1 Å以内である

これらの結晶の構造図を図1～6に示す。ここで、図1及び2は結晶I-Iについて、図3及び4は結晶I-IIについて、図5及び6は結晶I-IIIについての結晶構造を示す図である。結晶I-Iは非対称単位中に1分子のCTABと0.5分子の4-クロロ-*m*-クレゾールとが存在し、結晶I-IIは、非対称単位中に2分子のMTABと1分子のプロプロピオンとが存在し、結晶I-IIIは非対称単位中に2分子のCTABと2分子のプロプロピオンが存在していた。これらは全て、分子錯体結晶を形成していることが明らかである。

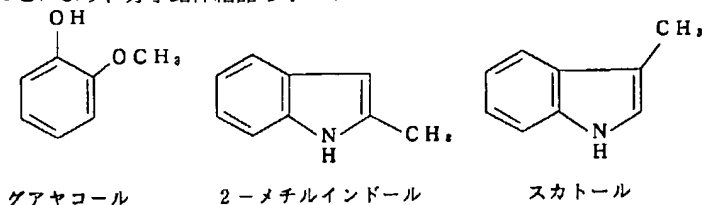
【0028】4. 溶解速度の測定

分子錯体の形成を確認するため、溶解度を測定した。サンプルとしてフロプロピオン単体、CTABとフロプロピオン粉末との混合物、CTABとフロプロピオンとの分子錯体結晶を用いた。それぞれのサンプルを80 mesh、次に40 meshでふるいわけ、溶解速度測定に用いた。溶解速度測定装置U. S. P. (NF) NTR-5S3 (Toyama)を用いて、25℃、50 r. p. m. の条件下、サンプルを脱気した500 mLの蒸留水に溶解し、一定時間ごとに10 mLづつ採取して、0.45 μ mメンブランフィルターを用いて濾過した後、フロプロピオンの溶解量を紫外可視分光光度計(U

V-160A、Shimadzu)を用いて測定した。
 【0029】結果を図7に示す。この図から、CTABとフロプロピオンとの分子錯体結晶は他の2つと比べて極めて溶解速度が速いことがわかる。このことは、分子錯体の存在を示唆し、フロプロピオン分子と溶媒である水との接触が防がれていることを示唆する。また、本願発明による分子錯体結晶は、水不溶性芳香族化合物の溶解性を改善するという更なる作用も奏することが明らかになった。これは、特に医薬としての適用において有利である。

【0030】5. 徐放作用の測定

Rigaku TG8120を用いて窒素気流下で昇温速度10K/minで25~160℃の温度範囲で温度上昇に伴う分子錯体結晶中の4-クロロ-m-クレゾールの減少量を測定し、これを4-クロロ-m-クレゾール単体のものと比較することにより、分子錯体結晶の4-*



を用いた。グアヤコールは常温で液体であるため市販品をそのまま分子錯体結晶化に用い、それ以外については慣用の方法により再結晶化したものを分子錯体結晶化に用いた。CTAB、MTAB、LTAB、及びDTABを各々メタノール-アセトン混合溶液から結晶化し、次に水から再結晶化し、これを以下の分子錯体結晶化に用いた。

【0033】なお、これら錯体のモル比をUVスペクトルを用いて計算したところ、いずれの錯体についても、界面活性剤：芳香族化合物のモル比=1：2となった。

2. 分子錯体結晶の調製

CTAB／グアヤコール分子錯体結晶は、CTAB水溶液0.5×10⁻²mol/Lに等モル量のグアヤコールを加えて可溶化を行い、その均一にした溶液を2~3℃の冷所で一週間放置して、沈殿物を単離して、分子錯体結晶2-VIIを得た。

【0034】CTAB、MTAB又はLTABと2-メチルインドールとの分子錯体、及びCTAB、MTAB、LTAB又はDTABとスカトールとの分子錯体は、これら界面活性剤をそれと等モル量の香料をメタノールに溶解し、0.5×10⁻²mol/Lに調製し、これを約10℃で約一週間放置して、沈殿物を単離して、分子錯体結晶2-I、2-II、2-III、2-IV、2-V、2-VIを得た。

*クロロ-m-クレゾールに対する徐放作用を測定した。

【0031】結果を図8に示す。この図から、分子錯体結晶は単体の薬剤の気化を抑制することがわかる。更に、一緒に結晶化された芳香族分子の気化速度が界面活性剤の鎖の長さに依存し、界面活性剤の鎖長が長いほど気化速度がより抑えられていることがわかる。更に、界面活性剤の鎖長に依存して、薬剤分子単体のときよりも界面活性剤と分子錯体結晶にしたときのほうがより安定であることがわかる。

10 <実施例2>界面活性剤と芳香族化合物との結晶1. 材料芳香剤として用いられる芳香族化合物として、グアヤコール(東京化成)、2-メチルインドール(Aldrich)、及びスカトール(Aldrich)：

【0032】

【化4】

ールに溶解し、0.5×10⁻²mol/Lに調製し、これを約10℃で約一週間放置して、沈殿物を単離して、分子錯体結晶2-I、2-II、2-III、2-IV、2-V、2-VIを得た。

【0035】得られた分子錯体結晶は、これらを十分に乾燥させた後、メタノール溶液に溶解し、紫外可視分光光度計(UV160A、Shimadzu)を用いて吸収波長を測定し、この値を、単体の吸収波長と比較することにより分子錯体の形成を確認した。

3. 分子錯体結晶のX線構造解析

結晶2-I~VIIについてX線結晶解析を行った。結晶は、窒素吹付型冷却装置を用いて-50℃に冷却した上でCCD回折装置(SMART-CCD; Siemens)を用い、MoK α の単色化したX線を用いた。プログラムSIR-92[111]を用いて直接法により位相を決定し、最小自乗法プログラムSHELXL-97[109]により精密化した。それぞれの実験条件及び結晶学的データを以下の表2~4に示す。

【0036】

【表2】

表2 結晶学的データと測定条件

	(2-I)	(2-II)	(2-III)
化学式	$C_{19}H_{42}NBr$ /0.5 C_9H_9N	$C_{17}H_{38}NBr$ /0.5 C_9H_9N	$C_{15}H_{34}NBr$ /0.5 C_9H_9N
分子量	430.03	401.98	373.93
温度/K	223	223	223
波長/Å	0.710969	0.71069	0.71069
回折計	SMART-CCD	SMART-CCD	SMART-CCD
放射線	MoK α	MoK α	MoK α
晶系	monoclinic	monoclinic	monoclinic
空間群	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁
a/Å	5.5160(16)	5.5240(1)	5.5400(1)
b/Å	7.4290(14)	7.4240(1)	7.4173(2)
c/Å	31.680(6)	29.5280(2)	27.3813(3)
α /°	90	90	90
β /°	90.449(11)	92.879(1)	95.786(1)
γ /°	90	90	90
Z	2	2	2
体積/Å ³	1298.2(5)	1209.42(3)	1119.42(4)
D _{calc} /g cm ⁻³	1.100	1.104	1.109
結晶の寸法/mm ³	0.25x0.25x0.10	0.30x0.20x0.10	0.30x0.20x0.08
吸収補正	SADABS	SADABS	SADABS
2 θ _{max} /°	55	55	55
μ /mm ⁻¹	1.591	1.704	1.836
F(000)	466	434	402
hの範囲	-6→6	-7→6	-6→7
kの範囲	-9→9	-9→9	-9→9
lの範囲	-42→38	-38→38	-35→32
反射数	Total	9860	12612
	Unique	6026	5207
精密化パラメータの数		271	205
R(int)		0.017	0.023
R(I > 2 σ)		0.048	0.046
wR(F ²)		0.125	0.135
適合度(F ²)		1.129	1.088
荷重パラメータ	a	0.0676	0.0864
	b	0.86	0.88
δp /e Å ⁻³		+0.93, -0.52	+1.19, -0.46

【0037】

【表3】

	15	16
	(2-IV)	(2-V)
化学式	$C_{10}H_{12}NBr$ $/0.5C_8H_8N$	$C_{17}H_{18}NBr$ $/0.5C_8H_8N$
分子量	430.03	401.98
温度/K	223	223
波長/Å	0.71069	0.710969
回折計	SMART-CCD	SMART-CCD
放射線	MoK α	MoK α
晶系	monoclinic	monoclinic
空間群	P2 ₁	P2 ₁
a/Å	5.4943(3)	5.5092(12)
b/Å	7.4105(4)	7.395(2)
c/Å	32.3954(19)	30.204(6)
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	92.313(1)	94.325(18)
$\gamma/^\circ$	90	90
Z	2	2
体積/Å ³	1317.92(13)	1227.0(5)
D _{calc} /g cm ⁻³	1.084	1.088
結晶の寸法/mm ³	0.25x0.25x0.20	0.22x0.20x0.08
吸収補正	SADABS	SADABS
2 θ max/°	55	55
μ /mm ⁻¹	1.567	1.679
F(000)	466	434
hの範囲	-6→7	-7→7
kの範囲	-9→9	-9→8
lの範囲	-34→42	-34→39
反射数	Total	7507
	Unique	4601
精密化パラメータの数	255	270
R(int)	0.017	0.022
R(I > 2 σ)	0.060	0.060
wR(F ²)	0.166	0.152
適合度(F ²)	1.070	1.069
荷重パラメータ	a	0.1003
	b	1.68
$\delta\rho$ /e Å ⁻³	+1.92, -1.57	+1.78, -1.82

【0038】

【表4】

	17	18
	(2-VI)	(2-VII)
化学式	$C_{15}H_{24}NBr$ /0.5 C_8H_8N	$C_{18}H_{42}NBr$ /0.5 $C_7H_8O_2$
分子量	373.93	426.51
温度/K	223	223
波長/Å	0.71069	0.71069
回折計	SMART-CCD	SMART-CCD
放射線	MoK α	MoK α
晶系	monoclinic	monoclinic
空間群	P2 ₁	P2 ₁
a/Å	5.5072(2)	5.5123(2)
b/Å	7.3926(2)	7.4272(3)
c/Å	27.9224(7)	32.4438(14)
α /°	90	90
β /°	94.068(1)	92.247(1)
γ /°	90	90
Z	2	2
体積/Å ³	1133.93(6)	1327.26(9)
D _{calc} /g cm ⁻³	1.095	1.067
結晶の寸法/mm ³	0.20x0.20x0.10	0.30x0.30x0.05
吸収補正	SADABS	SADABS
2 θ max/°	55	55
μ /mm ⁻¹	1.813	1.558
F(000)	402	462
hの範囲	-7→7	-6→5
kの範囲	-9→9	-8→7
lの範囲	-28→36	-35→32
反射数	Total	8047
	Unique	4882
精密化パラメータの数	237	262
R(int)	0.015	0.032
R(I > 2 σ)	0.059	0.048
wR(F ²)	0.152	0.154
適合度(F ²)	1.106	1.086
荷重パラメータ	a	0.0617
	b	2.63
δp /e Å ⁻³	+2.31, -1.52	+0.98, -0.59

これらの結晶の構造図を図9～15に示す。ここで、図9及び10は結晶2-I、図11及び12は結晶2-II及びIII、図13及び14は結晶2-VI、V及びVI、図15は結晶2-VIIについての結晶構造を示す図である。これらは全て、分子錯体結晶を形成していることが明らかである。

【0039】4. 徐放作用の測定

RigakuTG8120を用いて窒素気流下で昇温速度10K/minで25～160℃の温度範囲で温度上昇に伴う分子錯体結晶中の芳香剤化合物の減少量を測定し、これを芳香剤単体のものと比較した。CTAB/2-メチルインドール、MTAB/2-メチルインドール及びLTAB/メチルインドールの三種の分子錯体結晶、並びに対照としての2-メチルインドール単体で行

った実験の結果を図16に示す。

【0040】更に、CTAB/スカトール、MTAB/スカトール、LTAB/スカトール及びDTAB/スカトールの四種の分子錯体結晶、並びに対照としてのスカトール単体で行った実験の結果を図17に示す。これらの図から、実施例1と同様、分子錯体結晶は、界面活性剤の鎖の長さに依存して芳香剤の気化を抑制することがわかる。また、単体よりも界面活性剤と分子錯体を形成した場合の方がより安定性が高く、その鎖長に依存することもわかる。すなわち、本願発明による分子錯体結晶は、芳香族化合物の気化速度を制御し、これにより医薬、芳香剤、殺虫剤等への適用が可能である。

【0041】更に、熱力学的にこれら分子錯体結晶の安定性を証明するため、結晶構造のデータを用いて、Le

nnard-Jonesポテンシャルを用いて各々の分子錯体についてvan der waalsエネルギーの計算を行った。計算は、隣り合う界面活性剤のアルキル鎖間で5 Å以内に位置するC-C相互作用のみで行った。ここで、界面活性剤のアルキル鎖の水素原子は、炭素原子の位置により幾何学的に求められているのでC-C相互作用の計算のみで十分推測できる。また、静電エネルギーは、界面活性剤の臭化物アニオンとアンモニウム*

*ムカチオンとがそれぞれの結晶においてほとんど同じ位置を占有していることから無視した。

【0042】以下の表5に、CTAB、MTAB、LTAB又はDTABと2-メチルインドール又はスカトールとの間に形成された分子錯体結晶のvan der waalsエネルギーを示す。

【0043】

【表5】

表5 Lennard-Jones potentialを用いた分子錯体のvan der waalsエネルギーの算出

分子錯体	E (KJ mol ⁻¹)
CTAB/2-メチルインドール	-4.155
MTAB/2-メチルインドール	-3.265
LTAB/2-メチルインドール	-2.429
CTAB/スカトール	-3.858
MTAB/スカトール	-3.041
LTAB/スカトール	-2.215

図9及び図11等に見られるように、アルキル鎖の長さが減少すると5 Å以内に位置するアルキル鎖の接触数は減少する。これは、表5から明らかなように、van der waalsエネルギーの減少によるものである。また、van der waalsエネルギーの大きい2-メチルインドールの分子錯体の方が、スカトールより界面活性剤結晶格子に安定に取り込まれており、気化速度が遅く、安定性が高いことが説明できた。

【0044】以上より、界面活性剤と芳香族化合物との分子錯体結晶形成は、芳香族化合物の気化速度を遅らせ、用いる界面活性剤の鎖の長さによってその気化速度をコントロールすることができる。

【0045】

【発明の効果】本発明による結晶及び方法は、簡便かつ安価に芳香族化合物、例えば芳香剤や殺虫剤、化粧料、医薬等の気化を抑え、徐放性を付与することができ、かつ簡単にその徐放作用の調節をすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】結晶1-Ⅰの結晶構造のa) a軸投影図及びb) b軸投影図である。

【図2】結晶1-Ⅰの分子構造を示す図である。

【図3】結晶1-ⅠⅠの結晶構造のb軸投影図である。

【図4】結晶1-ⅠⅠの分子構造を示す図である。

【図5】結晶1-ⅠⅠⅠの結晶構造のc軸投影図である。

【図6】結晶1-ⅠⅠⅠの分子構造を示す図である。

【図7】溶解速度測定実験の結果を示すグラフである。

【図8】除法性・安定性測定実験の結果を示すグラフである。

【図9】結晶2-Ⅰの結晶構造のa) a軸投影図及びb) b軸投影図である。

【図10】結晶2-Ⅰの分子構造を示す図である。

【図11】結晶2-ⅠⅠ(a)及びⅠⅠⅠ(b)の結晶構造のb軸投影図である。

【図12】結晶2-ⅠⅠ(a)及びⅠⅠⅠ(b)の分子構造を示す図である。

【図13】結晶2-ⅠⅤの結晶構造のb軸投影図である。

【図14】結晶2-ⅠⅤ(a)、Ⅴ(b)、及びⅤⅠ(c)の分子構造を示す図である。

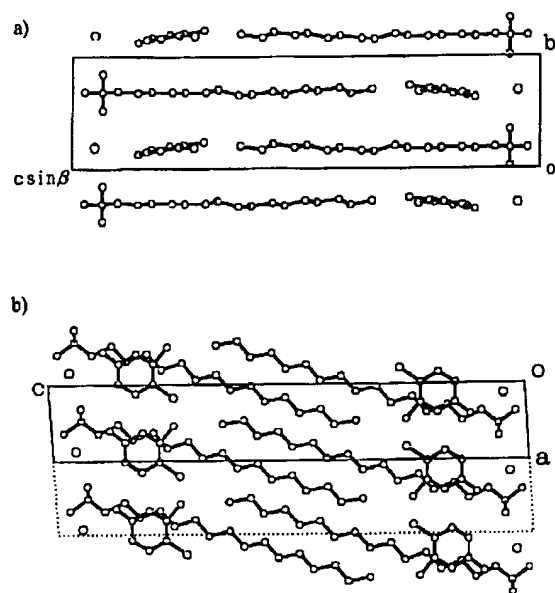
【図15】結晶2-ⅤⅠⅠの分子構造を示す図である。

【図16】2-メチルインドールで行った徐放性・安定性測定実験の結果を示すグラフである。

【図17】スカトールで行った徐放性・安定性測定実験の結果を示すグラフである。

【図1】

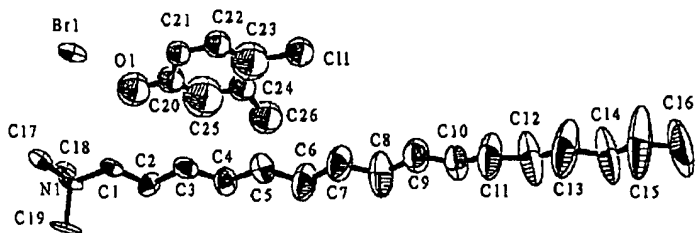
図1



結晶(1-I)の結晶構造

a): a軸投影図、b): b軸投影図

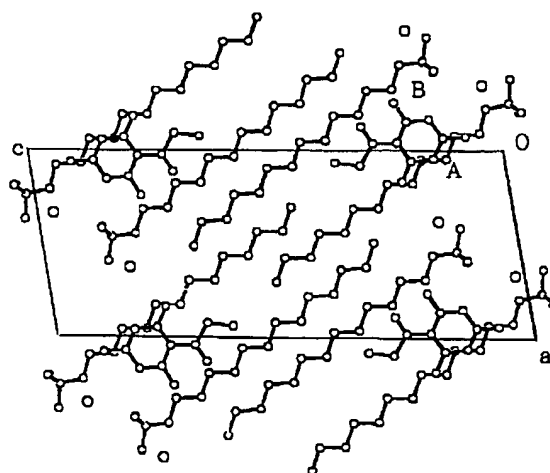
【図2】



結晶(1-I)の分子構造図

【図3】

図3



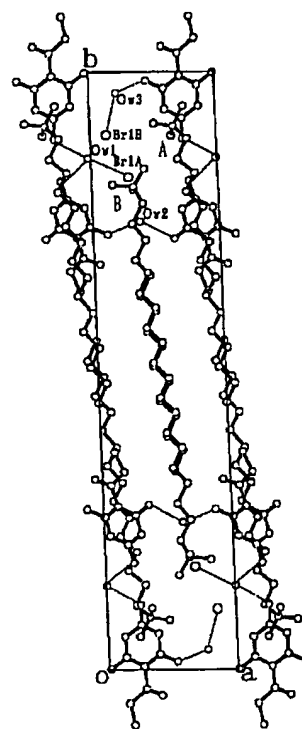
結晶(1-II)の結晶構造

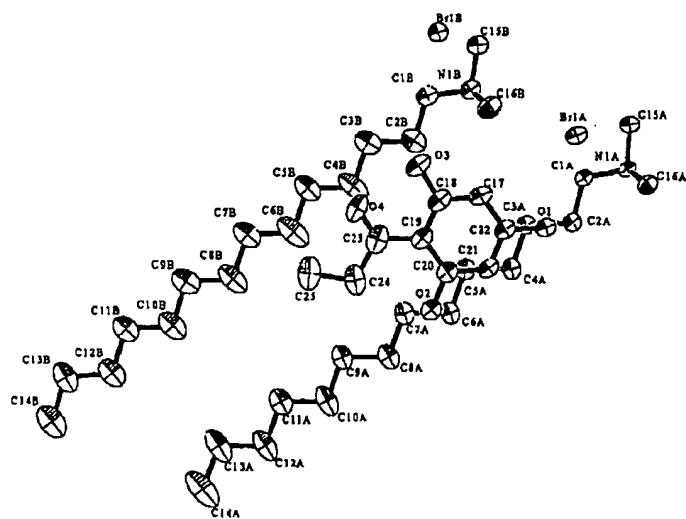
b軸投影図

【図5】

図5

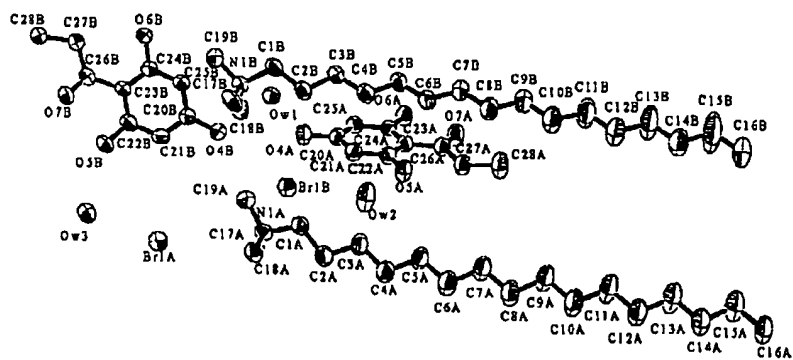
図2

結晶(1-III)の結晶構造
c軸投影図



結晶 (I-II) の分子構造図

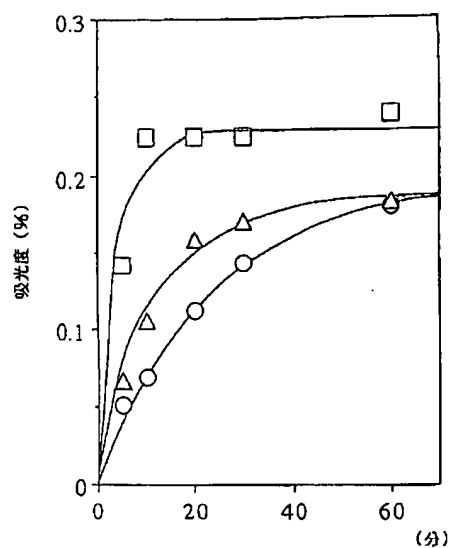
9



結晶 (1-III) の分子構造図

【図7】

図7

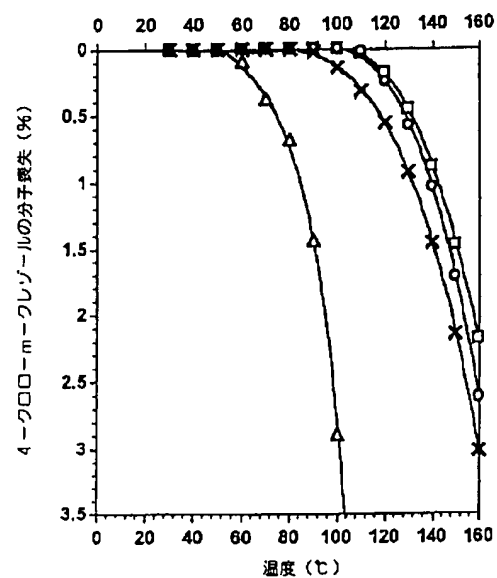


CTAB/フロプロピオンの溶解速度測定 (25℃)

(-○-) : フロプロピオンのみ
 (-△-) : 粉状フロプロピオンとCTABとの機械的混合物
 (-□-) : 粉状分子結晶、CTAB/フロプロピオン

【図8】

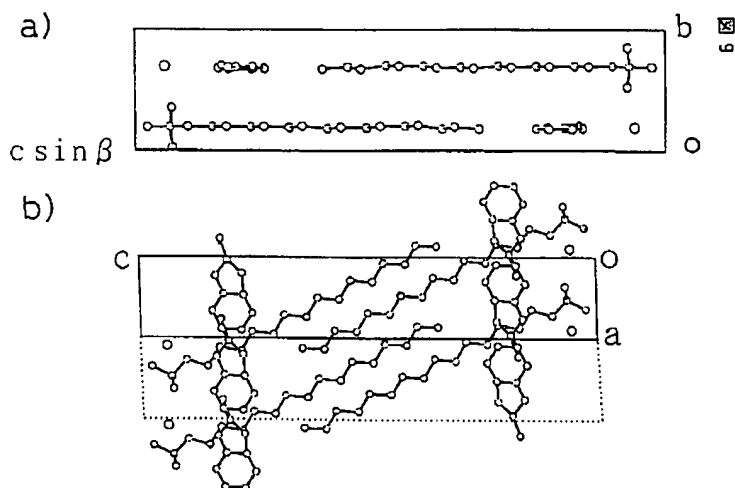
図8



界面活性剤/4-クロロ-m-クレゾールの熱安定性

4-クロロ-m-クレゾールのCTAB (-□-)、
 MTAB (-○-)、LTAB (-×-)との
 分子結晶結晶及び純粋な結晶 (-△-)

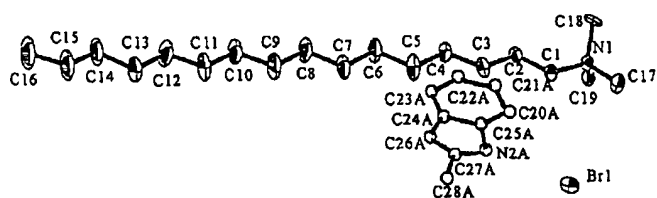
【図9】



結晶(2-I)の結晶構造

a): a 軸投影図、b): b 軸投影図

【図10】

図
10

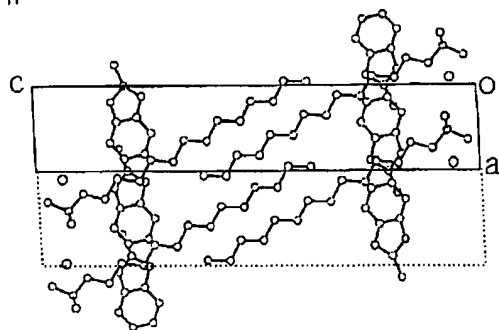
結晶(2-I)の分子構造図

【図11】

【図13】

図 11

a)



b)

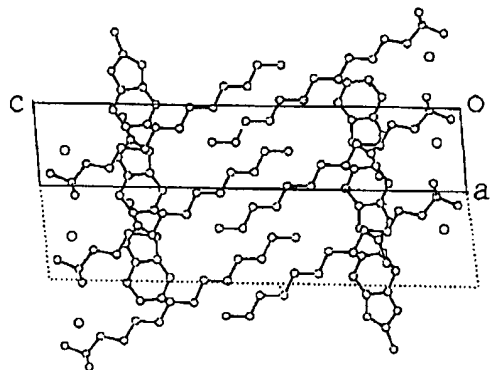
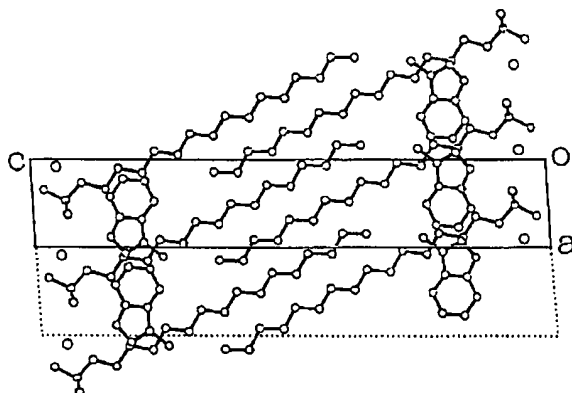
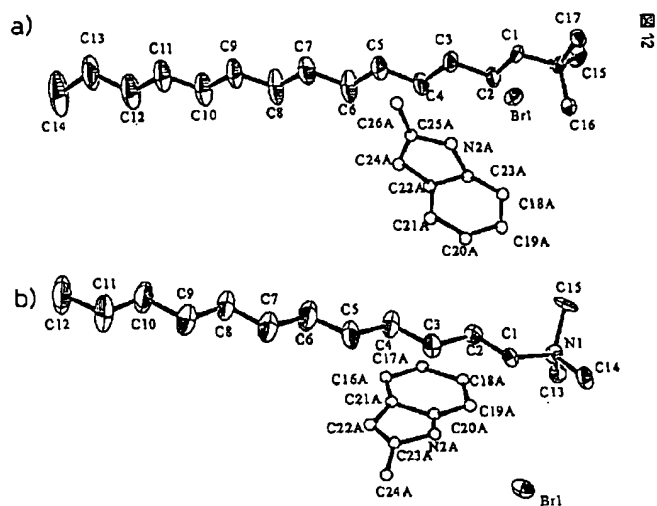
結晶(2-II)と(2-III)の結晶構造
a):(2-II)、b):(2-III)のb軸投影図

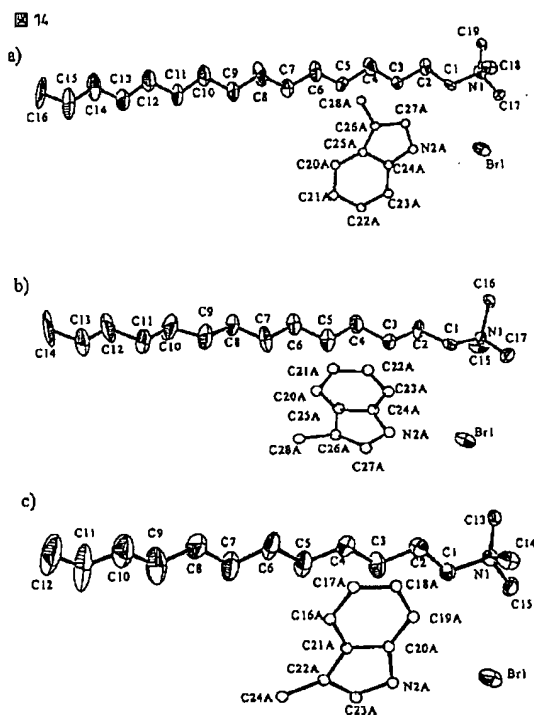
図 13

結晶(2-IV)の結晶構造
b軸投影図

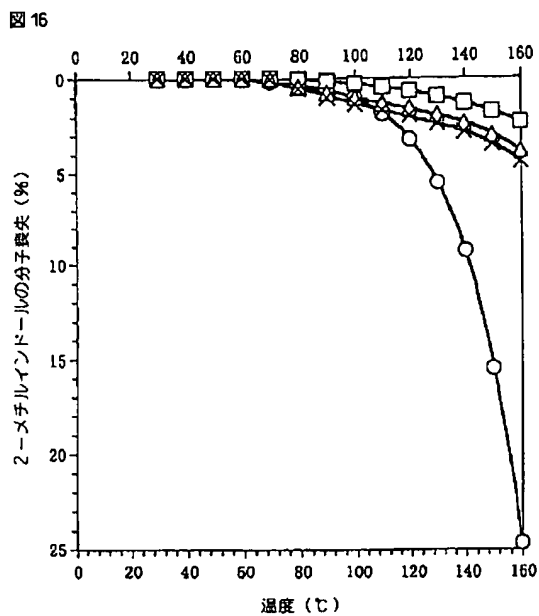
【図12】



【図14】



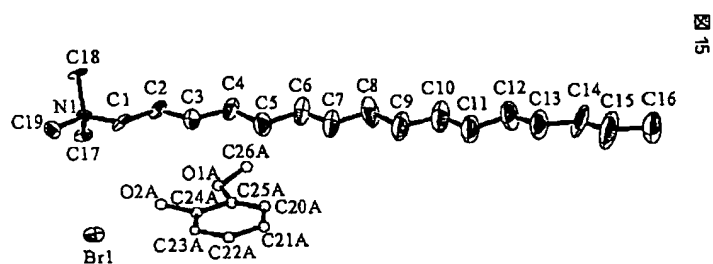
【図16】



界面活性剤／2-メチルインドールの熱安定性

2-メチルインドールのCTAB (□-)、
MTAB (△-)、LTAB (×-)との
分子錯体結晶及び純粋な結晶 (○-)

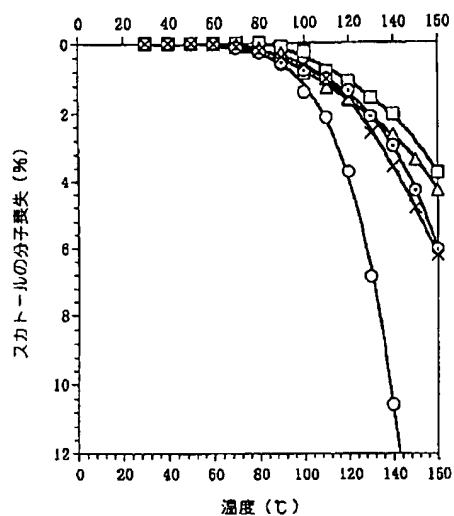
【図15】



結晶(2-VII)の分子構造図

【図17】

図17



界面活性剤/スカトールの熱安定性
 スカトールのCTAB (□)、
 MTAB (△)、LTAB (×)との
 分子結体結晶及び純粋な結晶 (○)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
C 07 B 63/00		C 07 B 63/00	E
			H
C 07 C 39/28		C 07 C 39/28	
41/46		41/46	
43/23		43/23	Z
45/86		45/86	
49/825		49/825	
C 09 K 3/00	110	C 09 K 3/00	110C
// A 61 L 9/12		A 61 L 9/12	

C 0 7 D 209/08

C 0 7 D 209/08

(72)発明者 平田 寛孝
新潟県新潟市上新栄町 5 - 13 - 2 新潟薬
科大学内

F ターム(参考) 4C002 AA06
4C204 AB20 BB09 CB03 DB03 EB02
FB01 GB01
4H006 AA05 AD40 FC52 FE13 FE73
FE75 GP03 GP12
4H011 AA01 AA02 AA03 AC01 AC04
BA01 BA05 BC04 BC06 DF02